

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

03 CO  
#4

Application of :Fuchs et al ) Art Unit :  
Serial No. :09/912,163 ) Examiner :  
Confirmation No. :tba ) Docket No. :1/1143  
Filed :July 24, 2001  
:PHENYL- AND PHENYLALKYL-SUBSTITUTED  
ETHANOLAMINES AND ETHYLENEDIAMINES



Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number: 100 40 901.6 dated August 18, 2000.

A certified copy of the above foreign application is enclosed.

Respectfully submitted,

A handwritten signature in cursive script that reads "Timothy X. Witkowski".

Timothy X. Witkowski  
Attorney for Applicant(s)  
Reg. No. 40,232

Patent Department  
Boehringer Ingelheim Corp.  
900 Ridgebury Road  
P.O. Box 368  
Ridgefield, CT. 06877  
Tel.: (203) 798-4310

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

on September 10, 2001

A handwritten signature in cursive script that reads "Timothy X. Witkowski".

By: Timothy X. Witkowski  
Reg. No. 40,232

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 40 901.6

**Anmeldetag:** 18. August 2000

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma KG,  
Ingelheim am Rhein/DE

**Bezeichnung:** Neue Phenyl- und Phenylalkyl-substituierte  
Ethanolamine und Ethylendiamine

**IPC:** C 07 C, C 07 D und A 61 K

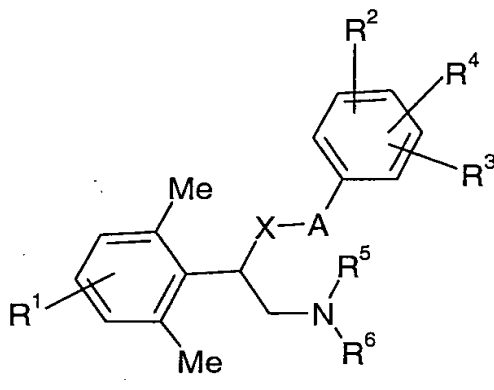
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Juni 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wallner

## Neue Phenyl- und Phenylalkyl-substituierte Ethanolamine und Ethylendiamine

Die vorliegende Patentanmeldung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel 1,



worin die Reste A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in der Beschreibung und die in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben können, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen, deren Ursache auf eine durch Übererregung bedingte Funktionsstörung beruht.

### Hintergrund der Erfindung

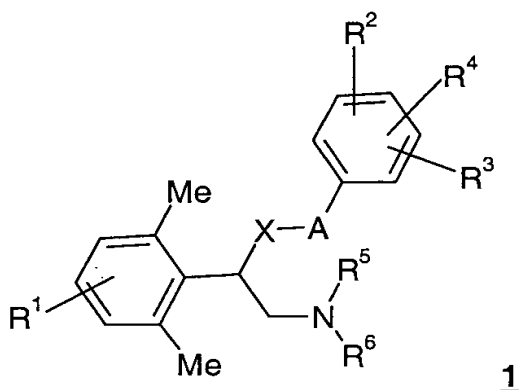
Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Verbindungen bereitzustellen, die als Blocker des spannungsabhängigen Natriumkanals Verwendung finden können.

Solche Verbindungen können bei Erkrankungen, deren Ursache auf eine durch Übererregung bedingte Funktionsstörung beruhen, eingesetzt werden. Darunter fallen Erkrankungen wie Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnschämien, Schmerzen sowie neurodegenerative Erkrankungen verschiedener Genese. Als Beispiele seien genannt: Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz sowie Lokalanästhesie.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorstehend genannte Aufgabe wird durch die in der nachstehenden Beschreibung offenbarten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst.

Die vorliegende Patentanmeldung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel 1,



worin

- 5  $R^1$  Wasserstoff, Hydroxy,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , CN, Halogen,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxy;
- $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hydroxy,  $NO_2$ , CN,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyloxy,  $CF_3$  oder Halogen;
- 10  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_8$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_8$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkenyl,  $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl und  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxy,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $-N(C_1-C_4-Alkyl)_2$ , Hydroxy,  $=O$ ,  $-COOH$ ,  $-CO-OC_1-C_4-alkyl$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $-CON(C_1-C_4-alkyl)_2$  und  $CF_3$  substituiert sein kann, oder
- 15  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen Rest ausgewählt aus  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxy,  $=O$ ,
- 20  $-COOH$ ,  $-CO-OC_1-C_4-alkyl$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONH(C_1-C_4-Alkyl)$ ,  $-CON(C_1-C_4-alkyl)_2$ , Halogen und Benzyl substituiert sein kann;
- $X$  Sauerstoff,  $-NH-$  oder  $-N(C_1-C_4-Alkyl)-$ , bevorzugt Sauerstoff oder  $-NH-$ ;
- 25  $A$  ein Rest ausgewählt aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkylen,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylen und  $C_3$ - $C_6$ -Alkynylen, der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus Halogen,  $=O$  und Hydroxy substituiert sein kann, bedeuten.
- 30

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

$R^1$  Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Methoxy;

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxy,  $CF_3$  oder Halogen;

5  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkenyl,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Phenyl und Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe

10  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl, Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, Hydroxy,  $-CONH_2$ ,  $=O$  und  $CF_3$  substituiert sein kann

oder

$R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $-CONH_2$  oder Hydroxy substituiert sein kann;

X Sauerstoff,  $-NH-$  oder  $-N(C_1-C_4-Alkyl)-$ , bevorzugt Sauerstoff oder  $-NH-$ ;

A  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylen oder  $C_3$ - $C_4$ -Alkinylen, bevorzugt  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen, bedeuten

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

25  $R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $CF_3$ ;

$R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Halogen;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkylen, bevorzugt ausgewählt aus  $-CH_2-CF_3$  und  $-CH_2-CH_2-CF_3$ ,

$C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

30  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, bevorzugt Cyclopropylmethyl oder Cyclohexenmethyl, Cyclohexenyl, Cyclohexenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Propenyl-cyclohexenylen- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Phenyl, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen oder

$R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoffatom enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $-CONH_2$  oder Hydroxy substituiert sein kann;

X Sauerstoff oder  $-NH-$ , bevorzugt Sauerstoff;

A  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  bedeuten.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

$\text{R}^1$  Wasserstoff;

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

5  $\text{R}^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CF}_3\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ en, bevorzugt  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$ , bevorzugt Butenyl und Pentenyl,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ , bevorzugt Cyclohexyl,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl-C}_1\text{-C}_6\text{-alkylen}$ , bevorzugt Cyclopropylmethyl oder Cyclohexenmethyl, Cyclohexenyl, Cyclohexenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkylen}$ , bevorzugt Cyclohexenyl- $\text{CH}_2-$ ,

oder

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, 1.2.3.6-Tetrahydropyridin und Azepan;

X Sauerstoff oder  $-\text{NH}-$ , bevorzugt Sauerstoff;

A  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen

20 Formel 1, worin

$\text{R}^1$  Wasserstoff;

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

$\text{R}^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Propyl, Butyl, Hexyl, Cyclopropylmethyl oder Cyclohexenmethyl, oder

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, 1.2.3.6-Tetrahydropyridin und Azepan;

X Sauerstoff oder  $-\text{NH}-$ , bevorzugt Sauerstoff;

30 A  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  bedeuten.

Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

$\text{R}^1$  Wasserstoff;

35  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor;

$\text{R}^4$  Wasserstoff;

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Butyl, Hexyl oder Cyclohexenmethyl, oder

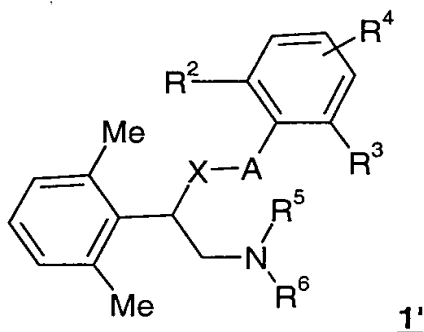
$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom Piperidin und

1.2.3.6-Tetrahydropyridin;

X Sauerstoff oder -NH-, bevorzugt Sauerstoff;

A -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeuten.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, in denen R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> in ortho-Position angeordnet sind und in denen X, A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, entsprechen der allgemeinen Formel 1'.



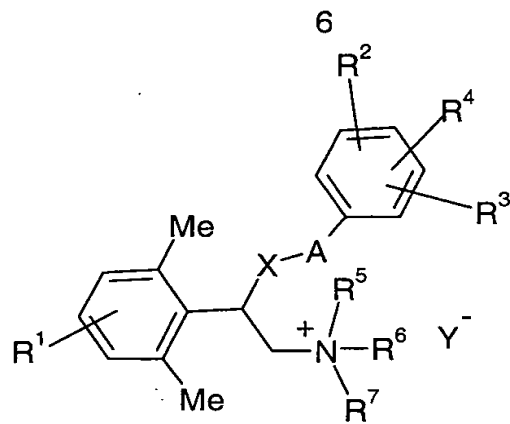
- 10 Diese Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bedeutsam. Von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln 1 und 1', bei denen R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1

- 15 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren - wie
- 20 z.B. Oxal-, Fumar- oder Diglycolsäure oder Methansulfonsäure.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner quartäre Ammoniumverbindungen wie sie von den Verbindungen der Formel 1 mit Alkylhalogeniden der Formel R<sup>7</sup>-X gebildet werden können. Entsprechend sind erfindungsgemäß ferner von Bedeutung die

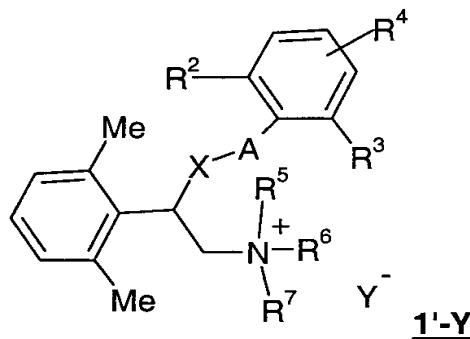
- 25 quartären Ammoniumverbindungen der Formel 1-Y



**1-Y**

worin die Reste A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen, aber nicht Wasserstoff, haben können, R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl bedeutet  
 5 und Y für ein Halogenid ausgewählt aus der Gruppe Chlor, Brom und Jod steht.

Verbindungen der allgemeinen Formel **1-Y**, in denen R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, in denen R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> in ortho-Position angeordnet sind und in denen X, A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben können, entsprechen der  
 10 allgemeinen Formel **1'-Y**.



**1'-Y**

Diese Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bedeutsam. Von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln **1-Y** und **1'-Y**, bei denen R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht.

15

Als erfindungsgemäß von besonderem Interesse seien u.a. die folgenden Verbindungen genannt:

- [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-n-butyl-amin;
- 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin;
- 20 - [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-n-butyl-dimethyl-ammoniumiodid;
- [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(1-cyclohexen-4-yl-methyl)-dimethyl-ammoniumiodid;



Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit  
 5 nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

10

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl. Dabei sind von den Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl etc. die jeweiligen isomeren Reste stets mit umfaßt. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Alkylgruppen auch die gängigen Abkürzungen Me für Methyl, Et für Ethyl, Prop für Propyl, But für Butyl etc. verwendet.

20

25 Als Alkylengruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkylenbrücken mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propylen, Butylen etc. sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Dementsprechend umfaßt die Bezeichnung  
 30 Propylen die isomeren Brücken n-Propylen, Methylethylen und Dimethylmethylen und die Bezeichnung Butylen die isomeren Brücken n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen und 1,2-Dimethylethylen.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen

35

Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Alkenyl verkörpert im allgemeinen einen verzweigten oder unverzweigten

- 5 Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 8, bevorzugt 2 bis 6, besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, der eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen kann und der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome – vorzugsweise Fluor – substituiert sein kann, wobei die Halogene untereinander gleich oder verschieden sein können. Folgende Alkenylreste seien beispielhaft genannt:

10

Vinyl, 2-Propenyl (Allyl), 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-

15

Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-Pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-Pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl etc.

20

- 25 Cycloalkenyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, der wenigstens eine Doppelbindung enthält und der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind im allgemeinen Cyclopentenyl oder
- 30 Cyclohexenyl, wobei diese Reste, wenn nicht anders angegeben durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl substituiert sein können.

Alkynyl verkörpert im allgemeinen einen verzweigten oder unverzweigten

Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6, besonders bevorzugt 3 bis 5

- 35 Kohlenstoffatomen, der eine oder mehrere Dreifachbindungen aufweisen kann und der gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome – vorzugsweise Fluor – substituiert sein kann, wobei die Halogene untereinander gleich oder verschieden sein können. Folgende Alkynylreste seien beispielhaft genannt:

Ethynyl, 2-Propynyl (Propargyl), 2-Butynyl, 3-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl, 2-Methyl-2-propynyl, 2-Pentynyl, 3-Pentynyl, 4-Pentynyl, 1-Methyl-2-butynyl, 2-Methyl-2-butynyl, 3-Methyl-2-butynyl, 1-Methyl-3-butynyl, 2-Methyl-3-butynyl, 3-Methyl-3-butynyl, 1,1-Dimethyl-2-propynyl, 1,2-Dimethyl-2-propynyl, 1-Ethyl-2-propynyl, 2-Hexynyl, 3-Hexynyl, 4-Hexynyl, 5-Hexynyl, 1-Methyl-2-pentynyl, 2-Methyl-2-pentynyl, 3-Methyl-2-Pentynyl, 4-Methyl-2-pentynyl, 1-Methyl-3-pentynyl, 2-Methyl-3-pentynyl, 3-Methyl-3-Pentynyl, 4-Methyl-3-pentynyl, 1-Methyl-4-pentynyl, 3-Methyl-4-pentynyl, 4-Methyl-4-pentynyl, 1,1-Dimethyl-2-butynyl, 1,1-Dimethyl-2-butynyl, 1,1-Dimethyl-3-butynyl, 1,2-Dimethyl-2-butynyl, 1,2-Dimethyl-3-butynyl, 1,3-Dimethyl-2-butynyl, 1,3-Dimethyl-3-butynyl, 2,2-Dimethyl-3-butynyl, 1-Ethyl-2-butynyl, 1-Ethyl-3-butynyl, 2-Ethyl-1-butynyl, 2-Ethyl-2-butynyl, 2-Ethyl-3-butynyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propynyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl etc.

Alkyloxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugter Arylrest ist, soweit nicht anders beschrieben, Phenyl.

Unter Cycloalkyl-alkylen werden im Sinne der Erfindung Cycloalkylgruppen verstanden, die über eine Alkylenbrücke verknüpft sind. Unter Cycloalkenyl-alkylen werden im Sinne der Erfindung Cycloalkenylgruppen verstanden, die über eine Alkylenbrücke verknüpft sind. Unter Aryl-alkylen werden im Sinne der Erfindung Arylgruppen verstanden, die über eine Alkylenbrücke verknüpft sind.

Als Beispiele für N-verknüpfte 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Reste die gemeinsam mit dem Stickstoffatom durch die Reste  $R^5$  und  $R^6$  gebildet werden können, werden genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Azepan, Azepin, Diazepin, etc., bevorzugt Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin und Azepan.

Die beanspruchten Verbindungen sind Blocker des spannungsabhängigen Natriumkanals. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die Batrachotoxin (BTX) mit hoher Affinität ( $K_i < 1000$  nM) kompetitiv oder nicht-kompetitiv von der Bindungsstelle am Natriumkanal verdrängen. Solche Substanzen zeigen eine "use-

dependency" bei der Blockade der Natriumkanäle, d.h. für die Bindung der Substanzen an den Natriumkanal müssen die Natriumkanäle zunächst aktiviert werden. Die maximale Blockade der Natriumkanäle wird erst nach wiederholter Stimulation der Natriumkanäle erreicht. Demzufolge binden die Substanzen

5 bevorzugt an Natriumkanäle, die vermehrt aktiviert werden. Dadurch sind die Substanzen in der Lage, bevorzugt in den Körperregionen wirksam zu werden, die pathologisch überstimuliert sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können somit bei Erkrankungen, deren Ursache auf eine durch Übererregung bedingte Funktionsstörung beruhen, eingesetzt werden.

10 Darunter fallen Erkrankungen wie Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnschämien, Schmerzen sowie neurodegenerative Erkrankungen verschiedener Genese. Als Beispiele seien genannt: Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus  
15 Huntington, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz sowie Lokalanaesthetie.

Als Testsystem für den Nachweis der Natriumkanal blockierenden Wirkung dient die BTX-Bindung am Natriumkanal [S.W. Postma & W.A. Catterall, Mol. Pharmacol. 25,  
20 219-227 (1984)] sowie patch-clamp Experimente, in denen gezeigt werden kann, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen den elektrisch stimulierten Natriumkanal in einer "use-dependent" Art und Weise blockieren [W.A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)]. Durch die Auswahl des Zellsystems (z.B. neuronale, kardiale, DRG Zellen) kann die Wirkung der Substanzen auf  
25 verschiedene Natriumkanalsubtypen untersucht werden.

Die Natriumkanal blockierende Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die Blockade des Veratridin induzierten Glutamat-releases nachgewiesen werden [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dagnic, F. Orrego, Brain Res. 461, 377-380 (1988)]. Veratridin ist ein Toxin, das den Natriumkanal permanent  
30 öffnet. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Einstrom von Natriumionen in die Zelle. Über die oben beschriebene Kaskade führt dieser Natriumeinstrom in neuronalem Gewebe zu einer gesteigerten Freisetzung von Glutamat. Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich diese Glutamatfreisetzung antagonisieren.

35 Antikonvulsive Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurden durch eine protektive Wirkung gegen Krämpfe, die durch einen maximalen Elektroschock in Mäusen ausgelöst wurden, belegt [M. A. Rogawski & R.J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)].

Neuroprotektive Eigenschaften wurden durch protektive Wirkung in einem Ratten-MCAO-Modell [U. Pschorn & A. J. Carter, J. Stroke, Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)] sowie einem Malonat induziertem Läsionsmodell [M.F. Beal, Annals of Neurology, 38, 357-366 (1995) und J.B. Schulz, R.T. Matthews, D.R. Henshaw und  
5 M.F. Beal, Neuroscience, 71, 1043-1048 (1996)] belegt.

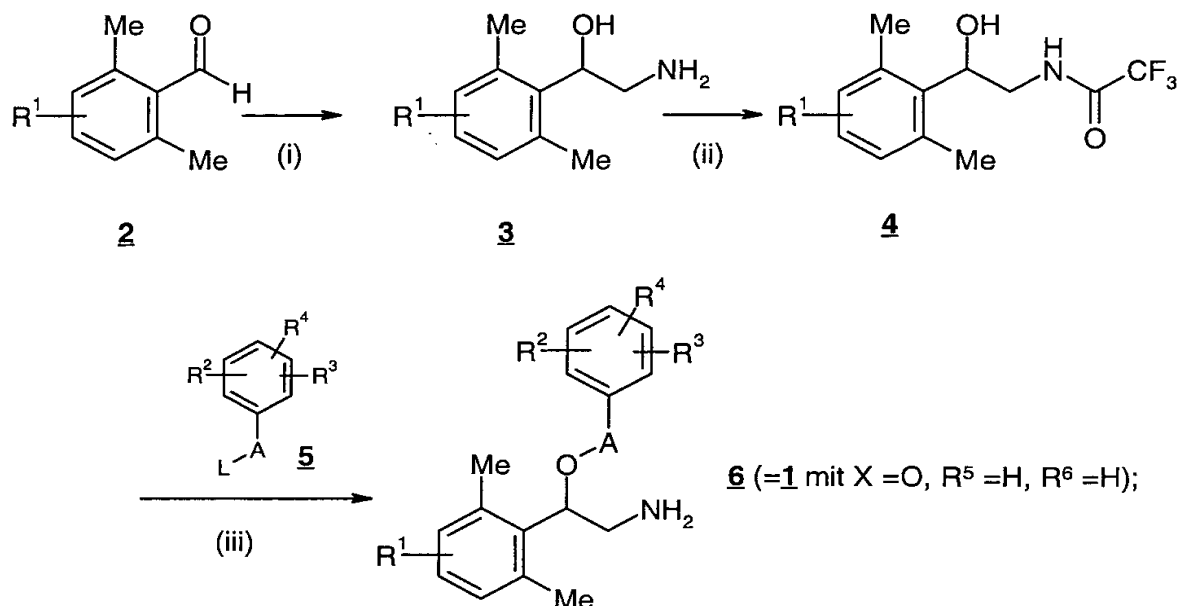
Analgetische Wirkung lassen sich in Modellen der diabetischen Neuropathie sowie in einem Ligatur-Modell belegen [C. Courteix, M. Bardin, C. Chantelauze, J. Lavarenne, A. Eschalier, Pain 57, 153-160 (1994); C. Courteix, A. Eschalier, J. Lavarenne, Pain 53, 81-88 (1993); G. J. Bennett & Y.-K. Xie, Pain 33, 87-107 (1988)].

10 Ferner wurde beschrieben, daß Natriumkanalblocker zur Therapie der Zyklophrenie (manisch depressive Erkrankung) eingesetzt werden können [J. R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; in: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Eds.: D. E. Bloom and D. J. Kupfer) 1099-1111. New York: Raven Press Ltd.].

15

Die beanspruchten Verbindungen 1 lassen sich nach an sich aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren herstellen. Exemplarische Synthesewege werden nachfolgend beschrieben.

Ausgehend von den Benzaldehyd-Derivaten der Formel **2** gelingt ein Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **6** (entspricht Verbindungen der Formel **1**, in denen X für O und die Reste R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen), nach der in Schema 1 dargestellten Vorgehensweise.



### Schema 1:

- Ausgehend von den 2,6-Dimethylbenzaldehyd-Derivaten **2** gelingt gemäß Stufe (i) die Darstellung der 2-Amino-ethanole **3** zunächst durch Aufnehmen von **2** in
- 10 Trimethylsilylcyanid in Gegenwart einer Lewissäure, bevorzugt in Gegenwart von Zinkiodid. Nach Mischen der vorstehend genannten Reaktanden, bevorzugt bei Raumtemperatur, wird mit einem wasserfreien organischen Lösemittel, bevorzugt mit einem etherischen organischen Lösemittel, besonders bevorzugt mit Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan verdünnt. Sodann erfolgt die Zugabe eines
- 15 Reduktionsmittels, bevorzugt eines Metallhydrids, besonders bevorzugt eines Hydrids ausgewählt aus Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al®). Zur Vervollständigung der Reaktion wird bei erhöhter Temperatur, besonders bevorzugt unter Rückfluß des verwendeten Lösemittels 0,5 bis 4, bevorzugt 2 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt auf
- 20 üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

Auf der Stufe des Aminoalkohols **3** kann das Racemat gegebenenfalls in die Enantiomeren gespalten werden. Dabei kann die anschließende Aufspaltung des so

25 erhaltenen Gemisches der enantiomeren Aminoalkohole vom Typ **3** auf den an sich aus dem Stand der Technik bekannten Wegen zur Enantiomerentrennung -

beispielsweise durch Umsetzung mit Äpfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Campfersulfonsäure, worunter Weinsäure besonders bevorzugt ist, erfolgen.

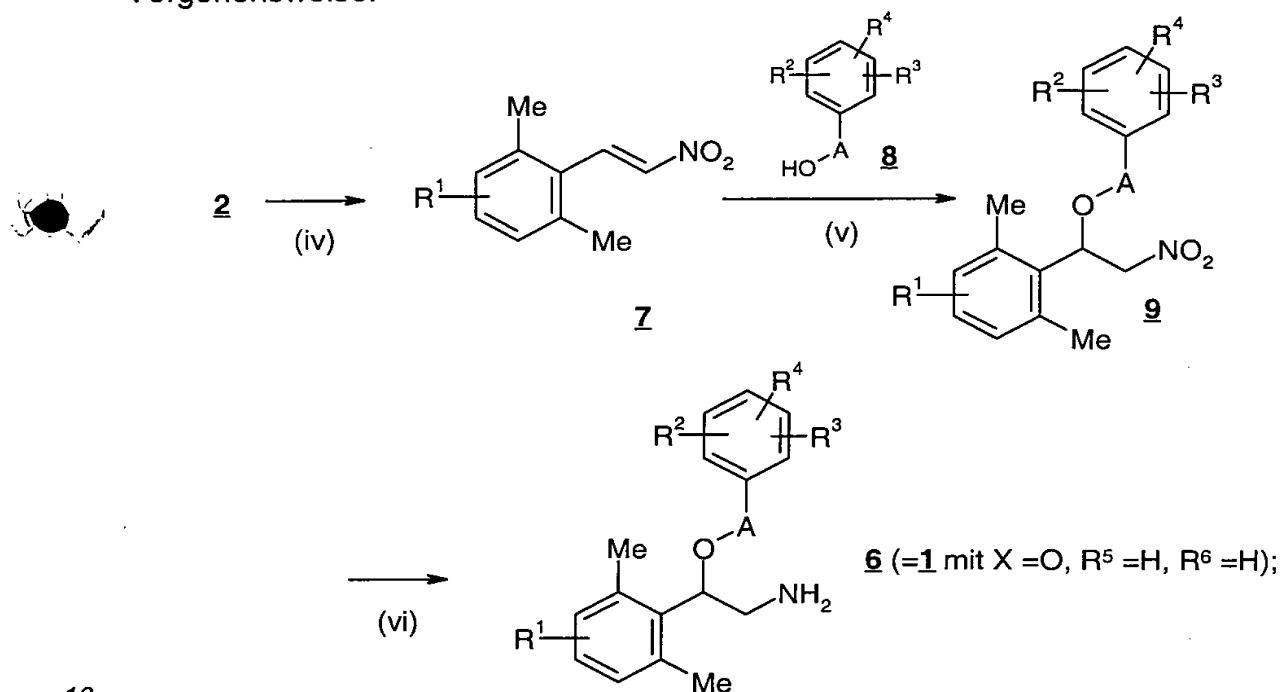
Aus den so gegebenenfalls enantiomerenrein erhaltenen Verbindungen **3** gelingt die  
 5 Darstellung der Trifluoracetate **4** (Stufe (ii)) wie folgt. Die Alkohole **3** werden in einem organischen Lösemittel, bevorzugt in einem wasserfreien organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Ether, Dichlormethan, DMF und Essigsäureethylester gelöst und in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base bei Raumtemperatur oder unter Eiskühlung  
 10 mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 1 bis 8, bevorzugt 2 bis 6, besonders bevorzugt ca. 4 Stunden gerührt. Als anorganische Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Als organische Base kommen bevorzugt organische  
 15 Amine, besonders bevorzugt Diisopropylethylamin, Triethylamin, cyclische Amine wie DBU, oder Pyridin in Betracht. Die vorstehend genannten Amine können gegebenenfalls auch als Lösungsmittel verwendet werden. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer  
 20 Methoden.

Zur Darstellung der Verbindungen der Formel **6** (entspricht Verbindungen der Formel **1**, in denen X für O und die Reste  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen) wird eine Verbindung **4** gemäß Stufe (iii) in einem organischen Lösemittel, bevorzugt in einem wasserfreien organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem Lösemittel  
 25 ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Ether, Dichlormethan, DMF und Essigsäureethylester gelöst und in Gegenwart einer organischen Base, bevorzugt ausgewählt aus Diisopropylethylamin, Triethylamin, cyclischen Aminen wie DBU, und Pyridin bei Raumtemperatur oder in Gegenwart einer anorganischen Base, bevorzugt in Gegenwart von Erdalkalicarbonaten des Lithiums, Natriums, Kaliums,  
 30 Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, oder in Gegenwart der Alkali- und Erdalkalihydride wie Natriumhydrid, Calciumhydrid oder Kaliumhydrid, oder in Gegenwart der Alkalialkoholate, bevorzugt Kaliumtertbutylat, Natriummethanolat oder Natriumethanolat, bei Raumtemperatur oder bevorzugt bei Temperaturen zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und Raumtemperatur, besonders  
 35 bevorzugt bei ca.  $0^{\circ}\text{C}$  mit einer Verbindung der Formel **5**, gegebenenfalls gelöst in einem der vorstehend genannten organischen Lösemittel, versetzt. Bei Verwendung von Natriumhydrid als Base kann die Verwendung chelatisierender Agentien wie Kronenethern, bevorzugt von 15-Krone-5 hilfreich sein. Zur Vervollständigung der Reaktion wird bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, bevorzugt bei

Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels 2 bis 24, bevorzugt 4 bis 12, besonders bevorzugt 6 bis 7 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

5

Eine alternativer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel 6 (entspricht 1 in denen X für Sauerstoff steht und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeuten), ausgehend von den Benzaldehyd-Derivaten der Formel 2 gelingt nach der in Schema 2 dargestellten Vorgehensweise.



10

#### Schema 2:

Ausgehend von den 2,6-Dimethylbenzaldehyd-Derivaten (2) gelingt gemäß Stufe (iv) die Umsetzung zu den α,β-ungesättigten Nitroverbindungen 7 mittels Nitromethan in Eisessig bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei mehr als 60°C, besonders bevorzugt mehr als 100°C, vorzugsweise bei etwa 120°C über einen Zeitraum von 2 bis 8, bevorzugt 3 bis 6, besonders bevorzugt ca. 4 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

20

Aus den Nitroverbindungen 7 lassen sich durch Umsetzung mit den Alkoholen 8 die Ether 9 erhalten. Hierzu wird wie folgt verfahren. In einem organischen Lösemittel, bevorzugt in einem wasserfreien organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Diethylether und Dioxan wird der Alkohol 8 gelöst und mit einer Base, ausgewählt aus den Alkalialkoholaten wie Natriumethanolat,

25



Natriummethanolat oder Kaliumtertbutylat und den Alkali- oder Erdalkalimetallhydriden, vorzugsweise Natriumhydrid, versetzt. Es wird 6 bis 24, vorzugsweise etwa 10 bis 14 Stunden bei Raumtemperatur, gegebenenfalls auch bei leicht erhöhter Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung der

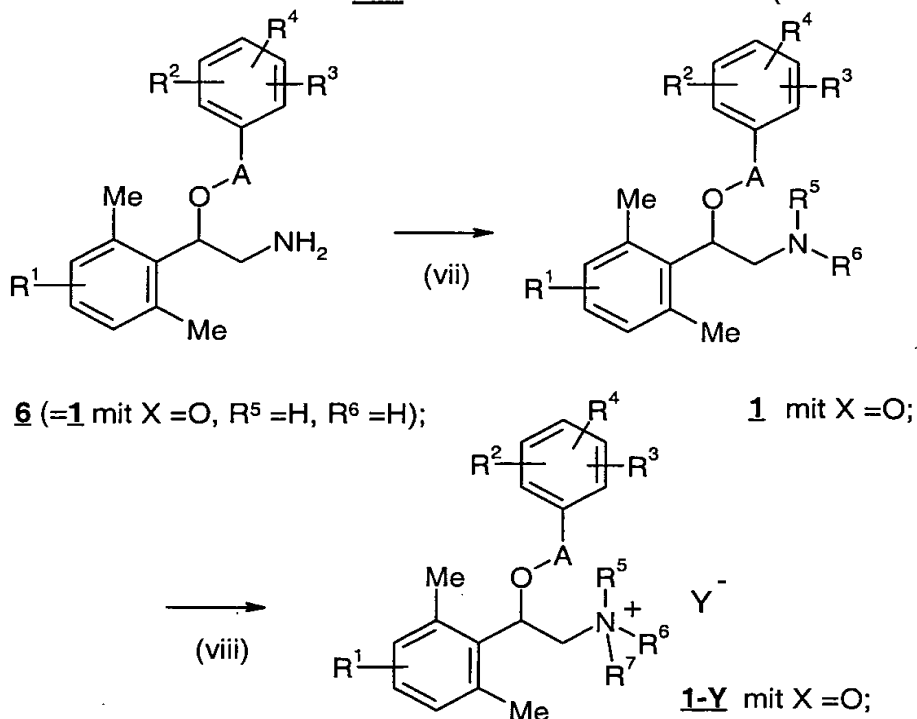
- 5 Nitroverbindung 7, vorzugsweise in einem der vorstehend genannten Lösemittel gelöst, zugegeben. Es wird bis zur Vervollständigung der Reaktion bei konstanter Temperatur weiter gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

10

Die abschließende Reduktion von 9 führt zu den Verbindungen der Formel 6 (entspricht Verbindungen der Formel 1, in denen X für O und die Reste  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen). Diese Reduktion erfolgt vorzugsweise durch katalytische

Hydrierung, bevorzugt an Palladiumkatalysatoren oder an Raney-Nickel in alkoholischen Lösemitteln, vorzugsweise in Methanol, bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

- 20 Die Darstellung der Verbindungen 1 ausgehend von den Aminen 6 gelingt wie auch die Synthese der Ammoniumsalze 1-Y über Standardverfahren (Schema 3).



Schema 3:

Die Umsetzung nach Stufe (vii) kann dabei einerseits so geführt werden, daß direkt tertiäre Amine der Formel 1, bei denen sowohl  $R^5$  als auch  $R^6$  nicht Wasserstoff bedeuten, erhalten werden, oder kann durch Wahl der Reaktionsbedingungen zu sekundären Aminen der Formel 1 führen, bei denen entweder  $R^5$  oder  $R^6$  für

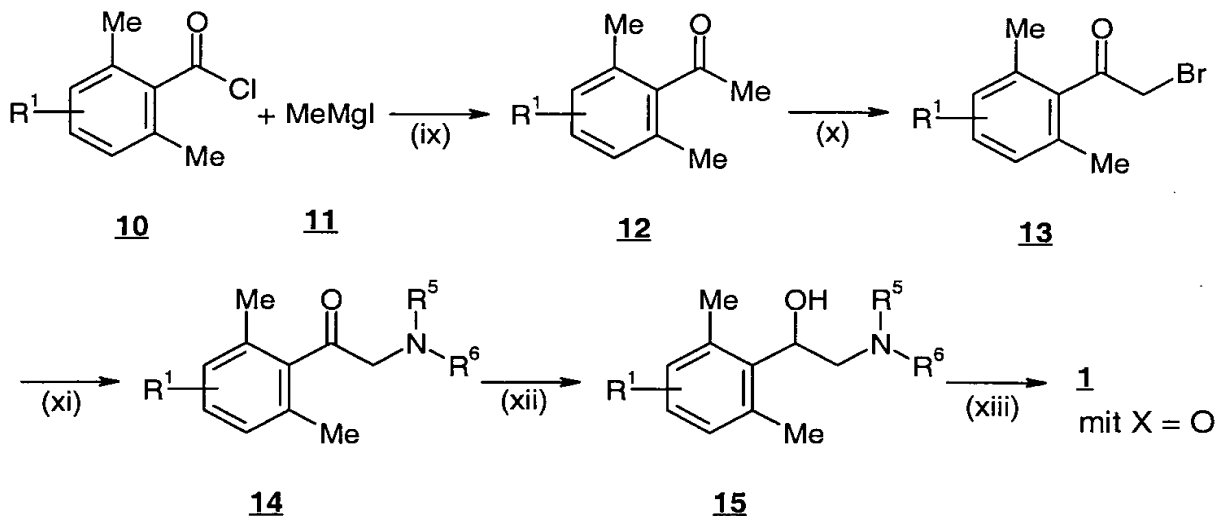
5 Wasserstoff stehen. Letztere können dann einerseits durch eine wiederholte Durchführung von Stufe (vii) zu tertiären Aminen alkyliert werden, oder direkt der Stufe (viii) unterworfen werden, um so einen Zugang zu den Ammoniumsalzen 1-Y zu eröffnen.

- 10 Zur Durchführung des Verfahrens nach Stufe (vii) wird ein Amin der allgemeinen Formel 6 in einem organischen Lösemittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid und besonders bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid oder
- 15 Methylenchlorid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer anorganischen oder organischen Base und einem entsprechenden Alkylierungsmittel versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Ferner können die Hydrogencarbonate des Lithiums, Natriums und Kaliums eingesetzt werden. Ferner sind die Alkali- oder
- 20 Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in Alkoholen oder Wasser einsetzbar. Als weitere Basen kommen Alkoholate der Alkali- und Erdalkalimetalle, bevorzugt die Ethylate des Natriums und Kaliums in Betracht. Weiterhin können Alkali- und Erdalkalihydride, vorzugsweise
- 25 des Kaliums oder Natriums, bevorzugt in inerten Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Ethern, Tetrahydrofuran und Toluol eingesetzt werden. Als organische Base kommen bevorzugt organische Amine, besonders bevorzugt Diisopropylethylamin, Triethylamin, cyclische Amine wie DBU, oder Pyridin in Betracht. Als Alkylierungsmittel kommen Alkylhalogenide, wie
- 30 Alkylchlorid, Alkylbromid, besonders Alkyljodid sowie Alkyltosylate, - Mesylate, - Triflate, -Dialkylsulfate in Betracht. Die Alkylreste der Alkylierungsmittel entsprechen den zuvor getroffenen Definitionen für  $R^5$  und  $R^6$ . Das Reaktionsgemisch wird 0,5 bis 4 Tage, bevorzugt 1 bis 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte
- 35 erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

Zur Darstellung der Ammoniumsalze 1-Y ausgehend von den Aminen 1 (Stufe viii) kann wie vorstehend für Stufe (vii) beschrieben vorgegangen werden.

Alternativ zur vorstehend beschriebenen Vorgehensweise gelingt die Darstellung der Verbindungen der Formel 1 nach Stufe (vii) auch durch reduktive Aminierung der Amine 6 mit Carbonylverbindungen in Gegenwart eines Reduktionsmittels. Die Umsetzung der Amine 6 mit den Carbonylverbindungen zu den intermediär gebildeten Schiffschen Basen wird in Solventien wie Toluol, Dichlormethan, Essigsäureethylester, Ether, Tetrahydrofuran etc. vorzugsweise bei Raumtemperatur geführt. Sie kann in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Essigsäure durchgeführt werden. Die anschließende Reduktion kann mit komplexen Hydriden wie beispielsweise  $\text{LiAlH}_4$ , Li-Alkoxyhydriden,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH(CN)}_3$ ,  $\text{NaBH(OAc)}_3$ , etc. erfolgen. Für die Reaktion mit primären Aminen verwendet man vorzugsweise  $\text{NaBH}_4$ , für sekundäre Amine  $\text{NaBH(OAc)}_3$ . Zur Darstellung der Methylverbindungen durch Umsetzung mit Formalin bietet sich als Lösemittel die Verwendung von Ameisensäure an. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

Alternativ zur vorstehend beschriebenen Vorgehensweise gelingt die Darstellung der Verbindungen der Formel 1 auch gemäß der in Schema 4 dargestellten Vorgehensweise.



#### Schema 4:

Ausgehend von geeignet substituierten Benzoesäuren lassen sich gemäß literaturbekannter Verfahren (Recl.Trav.Chim.Pays-Bas **61**,1942,539,544)

durch Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden 10 die erwünschten Acetophenonzwischenstufen 12 herstellen (Stufe ix). Diese werden bevorzugt in Ether zu den Verbindungen 13 bromiert (Stufe x) und zweckmäßigerweise ohne weitere Reinigung über die Aminoketone 14 und

deren sofortige Reduktion (Stufe xii), bevorzugt mit Natriumborhydrid in Isopropanol oder mit Lithiumalanat in Diethylether oder Tetrahydrofuran, in die Aminoethanolzwischenstufen 15 umgewandelt. Der Zugang zu optisch aktiven Aminoethanolzwischenstufen 15 erschließt sich stereospezifisch durch

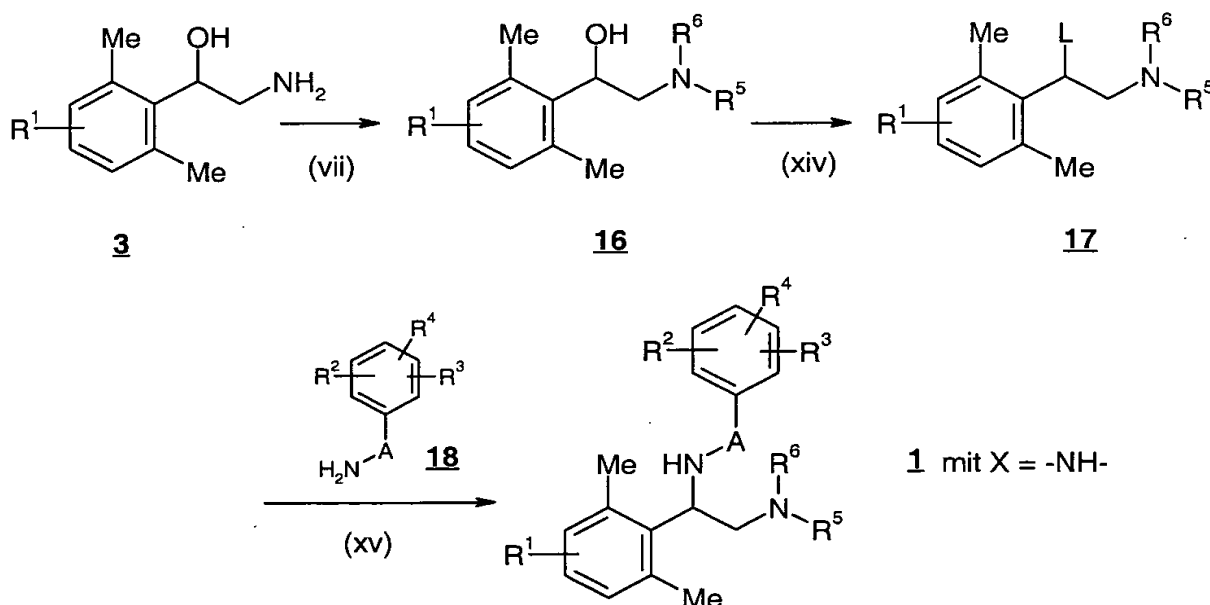
- 5 asymmetrische Hydrierung gemäß literaturbekannter Verfahren z.B. mittels Rhodiumkatalysatoren unter Verwendung von (S,S)- bzw. (R,R)-BCPM (Chem.Pharm.Bull.**43**,738 (1995)).

Die Veretherung zu den Verbindungen 1 (bei denen X für Sauerstoff steht) mit Variation der Kettenlänge von A erfolgt z.B. durch Verwendung von

- 10 Benzylhalogeniden unter bevorzugtem Einsatz von Kalium-tert.-butylat als Hilfsbase (A = C<sub>1</sub>), durch Reppe-Reaktion mittels gegebenenfalls substituierten Phenylacetylenen und anschließender Hydrierung der entstehenden Z/E-Olefine (A = C<sub>2</sub>) sowie durch Williamson-Veretherungen mittels Phenylalkylhalogeniden unter bevorzugter Verwendung von Kronenethern (z.B. A = C<sub>3</sub>). An dieser Stelle sei ferner
- 15 auf die allgemeinen Ausführungen zu Stufe (iii) gemäß Schema 1 verwiesen, die an dieser Stelle analog anwendbar sind.

Ausgehend von den Verbindungen der Formel 3 gelingt ein Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für -NH- steht, nach der in

- 20 Schema 5 dargestellten Vorgehensweise.



#### Schema 5:

Zur Durchführung des Verfahrens nach Stufe (vii) wird ein Amin der allgemeinen

- 25 Formel 3 in einem organischen Lösemittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid und besonders

bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid oder Methylenchlorid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer anorganischen oder organischen Base und einem entsprechenden Alkylierungsmittel versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, 5 Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Ferner können die Hydrogencarbonate des Lithiums, Natriums und Kaliums eingesetzt werden. Ferner sind die Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und

10 Calciumhydroxid in Alkoholen oder Wasser einsetzbar. Als weitere Basen kommen Alkoholate der Alkali- und Erdalkalimetalle, bevorzugt die Ethylate des Natriums und Kaliums in Betracht. Weiterhin können Alkali- und Erdalkalihydride, vorzugsweise des Kaliums oder Natriums, bevorzugt in inerten Lösungsmitteln wie

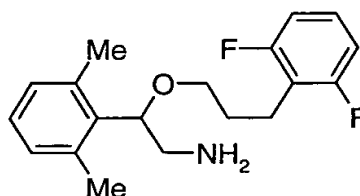
15 Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Ethern, Tetrahydrofuran und Toluol eingesetzt werden. Als organische Base kommen bevorzugt organische Amine, besonders bevorzugt Diisopropylethylamin, Triethylamin, cyclische Amine wie DBU, oder Pyridin in Betracht. Als Alkylierungsmittel kommen Alkylhalogenide, wie Alkylchlorid, Alkylbromid, besonders Alkyljodid sowie Alkyltosylate, - Mesylate, - Triflate, -Dialkylsulfate in Betracht. Die Alkylreste der Alkylierungsmittel entsprechen 20 den zuvor getroffenen Definitionen für  $R^5$  und  $R^6$ . Das Reaktionsgemisch wird 0,5 bis 4 Tage, bevorzugt 1 bis 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockne eingeeengt. Die Aufarbeitung erfolgt auf üblichem Wege. Die Reinigung der Produkte 16 erfolgt je nach Kristallisationsneigung durch Kristallisation oder mittels chromatographischer Methoden.

25 Aus den Verbindungen der Formel 16 lassen sich durch Umsetzung gemäß Stufe (xiv) die Verbindungen der Formel 17 erhalten, in denen L für eine Abgangsgruppe, ausgewählt aus Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder para-Toluolsulfonat steht. Im Falle von  $R^5$  oder  $R^6$  gleich Wasserstoff sind Schutzgruppen 30 gemäß dem Stand der Technik zu verwenden. Steht L für Chlor oder Brom, gelingt die Umsetzung unter Verwendung gängiger Halogenierungsreagenzien. Steht L für Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder para-Toluolsulfonat gelingt die Umsetzung der Verbindungen 16 mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden oder -anhydriden zu den Verbindungen 17 in inerten Lösungsmitteln wie 35 Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Ethern, Tetrahydrofuran und Toluol in Gegenwart organischer Amine, wie bevorzugt Diisopropylethylamin, Triethylamin, cyclischen Aminen wie DBU, oder Pyridin.

Aus den Verbindungen **17** lassen sich durch Reaktion mit den Aminen **18** unter den Reaktionsbedingungen die bereits für Stufe (vii) beschrieben wurden, die Verbindungen der Formel **1** erhalten, in denen X für -NH- steht. Aus diesen lassen sich ferner die Verbindungen der Formel **1** darstellen, in denen X für -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)- steht. Diese Umsetzung gelingt unter den Reaktionsbedingungen, die für Stufe (vii) beschrieben worden sind durch Alkylierung der Verbindungen der Formel **1** mit X= -NH- mit Alkylierungsreagentien C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-L, wobei L die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann.

- 10 Die nachfolgenden Beispiele dienen lediglich der exemplarischen Erläuterung ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

**Beispiel 1: 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin**



15 **Synthese der Vorstufen 2, 5 und 8:**

**1.1: 2,6-Dimethylbenzaldehyd (entspricht Verbindung der Formel 2)**

Zu einer auf - 65°C gekühlten Lösung von 100 g (0,54 mol) 2-Brom-1,3-dimethylbenzol in 690 ml THF werden innerhalb 1 h 336 ml (0,54 mol) einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft. Anschließend wird 1 h bei gleicher Temperatur gerührt. Danach tropft man 100 ml DMF bei - 65°C zu und lässt 30 min bei dieser Temperatur reagieren. Der Ansatz wird auf 500 ml Eis/135 ml konz. Salzsäure gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingengt. Ausbeute: 85,0 g hellgelbes Öl.

25

**1.2: 3-(2,6-Difluorphenyl)-propan-1-ol (entspricht Verbindung der Formel 8)**

**1.2.1: 2-(2,6-Difluorbenzyl)-malonsäurediethylester:**

Man legt 19,3 g (121 mmol) Malonsäurediethylester in 700 ml THF vor und gibt 14,9 g (132 mmol) Kaliumtertiärbutylat zu. Man rührt 1 h und versetzt mit 25 g (121 mmol) 2,6-Difluorbenzylbromid (**3**). Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird über Kieselgur abgesaugt und eingengt. Ausbeute: 33,1 g, hellgelbes Öl.

**1.2.2: 2-(2,6-Difluorbenzyl)-malonsäuremonoethylester:**

33,1 g (116 mmol) 2-(2,6-Difluorbenzyl)-malonsäurediethylester (Beispiel 1.2.1)

35 werden in 120 ml Ethanol gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 15 ml einer

40proz. Natriumhydroxidlösung versetzt. Man rührt 4 h bei Raumtemperatur, destilliert dann das organische Lösungsmittel ab und wäscht den Rückstand mit Wasser aus. Die wässrige Lösung wird mit Dichlormethan gewaschen und mit Salzsäure sauer gestellt. Man extrahiert mit Dichlormethan, engt ein und erhält ein  
 5 langsam kristallisierendes, braunes Öl. Ausbeute 21,5 g, Schmp.: 60°C.

1.2.3: 3-(2,6-Difluorphenyl)-propionsäureethylester:

21,5 g (83,3 mmol) 2-(2,6-Difluorbenzyl)-malonsäuremonoethylester (Beispiel 1.2.2) werden ohne Lösungsmittel für 4 h unter Rühren erhitzt (Badtemperatur 160°C). Man  
 10 erhält eine hellbraune Flüssigkeit. Ausbeute: 17,6 g.

1.2.4: 3-(2,6-Difluorphenyl)-propan-1-ol (entspricht Verbindung der Formel 8):

8,80 g (41,0 mmol) 3-(2,6-Difluorphenyl)-propionsäureethylester (Beispiel 1.2.3) gelöst in 60 ml THF werden unter Eiskühlung zu einer Suspension von 1,71 g (41,1  
 15 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml THF getropft. Man rührt zunächst 1 h bei Raumtemperatur, dann 2 h bei 75°C. Man versetzt mit Diammoniumtartratlösung und Magnesiumsulfat, trennt die Lösung ab und wäscht den Rückstand mit Essigester aus. Nach Trocknen und Einengen erhält man eine klare Flüssigkeit. Ausbeute: 5,67 g.

20

1.2.5: 2-(3-Brom-propyl)-1,3-difluorbenzol (Verbindung der Formel 5):

6,86 g (39,8 mmol) 3-(2,6-Difluorphenyl)-propan-1-ol (Beispiel 1.2.4) werden in 50 ml Toluol gelöst und mit 19,1 g (92,0 mmol) Thionylbromid versetzt. Man rührt 3 h unter Rückfluss, entfernt das Lösungsmittel und destilliert überschüssiges Thionylbromid  
 25 ab. Anschließend wird flash-chromatographisch (Cyclohexan) gereinigt. Ausbeute: 6,98 g.

**Synthesevariante nach Schema 1:**

1.3: 2-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-ethanol (entspricht Verbindung der Formel 3):

30 *Verfahren nach Stufe (i):*

Zu 14,4 g (107 mmol) 2,6-Dimethylbenzaldehyd (Beispiel 1.1) gibt man 15,7 ml (117 mmol) Trimethylsilylcyanid und 10,0 g (110 mmol) Zinkdiiodid. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und gibt 150 ml Ether zu. Dann werden 8,10 g (213 mmol) Lithiumaluminiumhydrid so zugegeben, dass der Ansatz gelinde siedet. Nach  
 35 beendeter Zugabe wird 2 h unter Rückfluss gerührt. Danach wird unter Eiskühlung vorsichtig mit Diammoniumtartratlösung hydrolysiert. Das Gemisch wird über Magnesiumsulfat abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Man engt ein und erhält das Produkt als gelbe Kristalle. Ausbeute: 7,0 g, MS: m/z 166 [(M+H)<sup>+</sup>].

1.4: N-[2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-trifluoracetamid (entsprichtVerbindung der Formel 4):*Verfahren nach Stufe (ii):*

2,00 g (12,1 mmol) 2-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-ethanol (Beispiel 1.3) werden in  
 5 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,68 g (17,5 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und  
 1,60 g (15,8 mmol) Triethylamin versetzt und 4 h im Eisbad gerührt. Es wird  
 eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 30 ml  
 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird  
 getrocknet und eingeeengt und das Rohprodukt flash-chromatographisch  
 10 (Dichlormethan/Ethanol 90:10) gereinigt. Ausbeute: 3,11 g, Schmp.: 96°C.

1.5: 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin (entsprichtVerbindung der Formel 6):*Verfahren nach Stufe (iii):*

261 mg (1,00 mmol) N-[2-(2,6-Dimethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-trifluoracetamid  
 15 (Beispiel 1.4) werden in 3 ml THF gelöst und unter Eiskühlung mit 70,0 mg (1,46  
 mmol) Natriumhydrid (50proz. Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 5 min gibt  
 man 230 µL (1,13 mmol) 15-Krone-5 hinzu und rührt weitere 5 min. Man versetzt mit  
 236 mg (1,00 mmol) 2-(3-Bromo-propyl)-1,3-difluorbenzol (Beispiel 1.2) und rührt 2 h  
 20 bei Raumtemperatur. Danach kocht man 7 h unter Rückfluss. Der Ansatz wird flash-  
 chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethanol 95:5). Ausbeute: 120 mg,  
 Schmp.: 166°C.

***Synthesevariante nach Schema 2:***25 1.6: 1,3-Dimethyl-2-(2-nitrovinyl)-benzol (entspricht Verbindung der Formel 7):*Verfahren nach Stufe (iv):*

Zu 40,0 g (300 mmol) 2,6-Dimethylbenzaldehyd (Beispiel 1.1) in 160 ml Eisessig gibt  
 man 27,2 g Ammoniumacetat und 48 ml (900 mmol) Nitromethan. Man erhitzt 4 h  
 auf 120°C und gibt auf 500 ml Eis. Nach dem Auftauen wird mit Essigester  
 30 extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen,  
 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch  
 (Cyclohexan/Essigester 80:20) gereinigt. Ausbeute: 15,0 g, gelbes, langsam  
 kristallisierendes Öl.

35 1.7: 2-(1-(2,6-Difluorphenyl)propyloxy)-2-nitro-ethyl)-1,3-dimethyl-benzol (entsprichtVerbindung der Formel 9):*Verfahren nach Stufe (v):*

Zu 4,30 g (24,3 mmol) 3-(2,6-Difluorphenyl)-propan-1-ol (Beispiel 1.2.4) gelöst in 20  
 ml THF werden 1,20 g (25,0 mmol) Natriumhydrid (50proz. Suspension in Mineralöl)



gegeben. Man rührt 14 h bei Raumtemperatur und tropft dann 4,30 g (24,1 mmol) 1,3-Dimethyl-2-(2-nitrovinyl)-benzol (Beispiel 1.6) gelöst in 40 ml THF zu.

Anschließend wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Eisessig sauer gestellt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit  
 5 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch (Cyclohexan/Essigester 90:10) gereinigt. Ausbeute: 3,20 g.

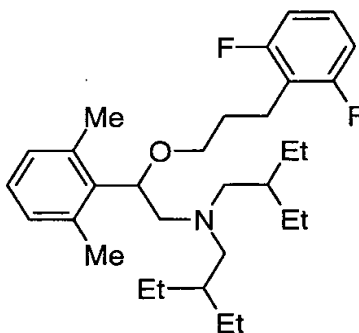
1.8: 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin (entspricht

10 Verbindung der Formel 6):

*Verfahren nach Stufe (vi):*

1,50 g (4,29 mmol) 2-(1-(2,6-Difluorphenylpropyloxy)-2-nitro-ethyl)-1,3-dimethylbenzol (Beispiel 1.7) gelöst in 30 ml Methanol werden über 1,0 g Raney-Nickel 6 h bei Atmosphärendruck hydriert. Man trennt vom Katalysator ab, engt ein und reinigt  
 15 flash-chromatographisch (Dichlormethan/Ethanol 95:5). Ausbeute: 745 mg, gelbes Öl.

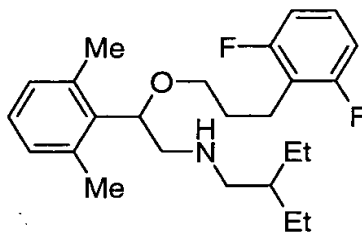
Beispiel 2: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-bis-(2-ethylbutyl)-amin



20 *Verfahren nach Stufe (vii):*

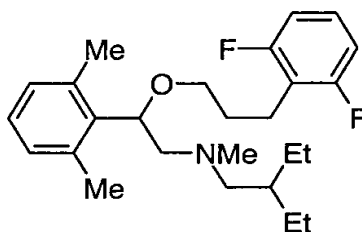
126 mg (0,39 mmol) 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin (Beispiel 1) werden in 4 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 24 mg (0,39 mmol) Eisessig und 39,5 mg (0,39 mmol) 2-Ethylbutyraldehyd versetzt. Nach 7 min  
 25 werden 117 mg (0,55 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt. Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, eingengt und das Rohprodukt flash-chromatographisch  
 30 (Dichlormethan/Ethanol 95:5) getrennt, wobei [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-bis-(2-ethylbutyl)-amin als erstes eluiert. Ausbeute: 72 mg, farbloses Öl, MS: m/z 488 [(M+H)<sup>+</sup>];

**Beispiel 3: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-ethylbutyl)-amin**



- 5 Herstellung analog Beispiel 2, wobei die Titelverbindung bei der chromatographischen Trennung als zweites eluiert;  
Ausbeute: 61 mg, farbloses Öl, MS:  $m/z$  404  $[(M+H)^+]$ .

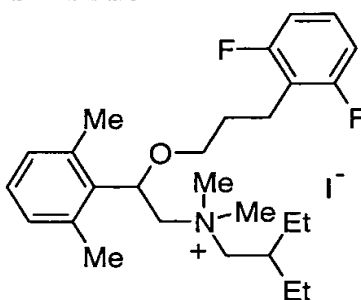
**Beispiel 4: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-ethylbutyl)-methyl-amin**



*Verfahren nach Stufe (vii):*

- 45 mg (0,11 mmol) [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(1-ethylpropyl)-amin (Beispiel 3) werden in 2 ml Ameisensäure gelöst und mit 1 ml  
15 37proz. Formalinlösung versetzt. Man rührt 4 h bei einer Badtemperatur von 120°C, kühlt ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt  
(Dichlormethan/Ethanol 95:5). Ausbeute: 15 mg, MS:  $m/z$  418  $[(M+H)^+]$ .

**Beispiel 5: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-ethylbutyl)-dimethyl-ammoniumiodid**



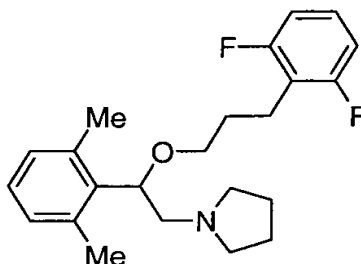
*Verfahren nach Stufe (viii):*

30,0 mg (74  $\mu$ mol) [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-ethylbutyl)-amin (Beispiel 3) werden in 3 ml Acetonitril gelöst und mit 20,5 mg (148  $\mu$ mol) Kaliumcarbonat, 6,0 mg (37  $\mu$ M) Kaliumiodid und 22,0 mg (155  $\mu$ mol)

- 5 Methyljodid versetzt. Man rührt 3 h bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand flash-chromatographisch (Dichlormethan/Ethanol 95:5). Ausbeute: 33 mg, MS:  $m/z$  432 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Beispiel 6: 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-pyrrolidin**

10

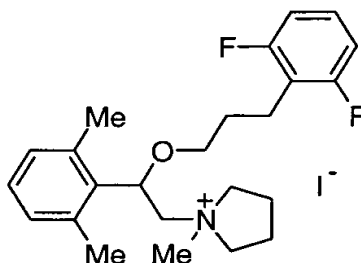
*Verfahren nach Stufe (vii):*

163 mg (0,51 mmol) 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin (Beispiel 1), 110 mg (0,51 mmol) 1,4-Dibrombutan, 200 mg

- 15 Kaliumcarbonat und 50 mg Kaliumiodid gelöst in 20 ml Acetonitril werden 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Dichlormethan/Ethanol 95:5) gereinigt, um das Produkt als weißen, kristallinen Feststoff zu erhalten. Ausbeute: 58 mg, Schmp.: 173-175°C.

**Beispiel 7: 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-pyrrolidiniumiodid**

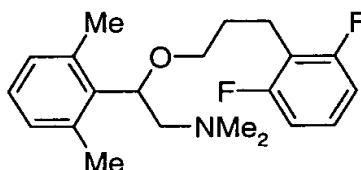
20

*Verfahren nach Stufe (viii):*

25,0 mg (70  $\mu$ mol) 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-pyrrolidin (Beispiel 6), 10,0 mg (70  $\mu$ mol) Methyljodid, 20,0 mg Kaliumcarbonat und 6,0 mg Kaliumiodid werden in 2 ml Acetonitril 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Man engt ein und reinigt den Rückstand flash-chromatographisch (Dichlormethan/Ethanol 95:5). Ausbeute: 20,0 mg, MS:  $m/z$  389 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

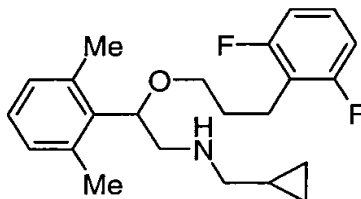
**Beispiel 8: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-dimethyl-amin**



*Verfahren nach Stufe (vii):*

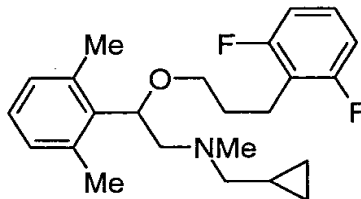
- 5 200 mg (0,63 mmol) 2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethylamin (Beispiel 1) werden in 12 ml Ameisensäure gelöst und mit 6 ml einer 37proz. Formalinlösung versetzt. Man rührt 5 h bei 120°C, gibt den Ansatz auf Eis und stellt mit konz. Natriumhydroxidlösung auf pH 13-14. Anschließend wird mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt, wodurch man das
- 10 Produkt als gelbliches Öl erhält. Ausbeute: 170 mg, MS: m/z 348 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Beispiel 9: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-cyclopropylmethyl-amin**



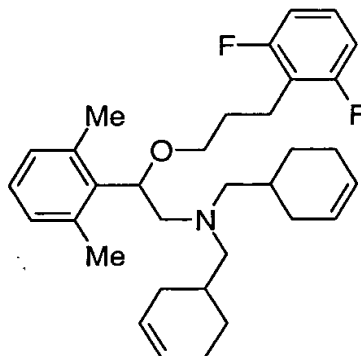
- 15 Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS: m/z 374 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Beispiel 10: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-cyclopropylmethyl-methyl-amin**



- 20 Herstellung analog Beispiel 4, ausgehend von Beispiel 9; Schmp.: 78°C; MS: m/z 388 [(M+H)<sup>+</sup>].

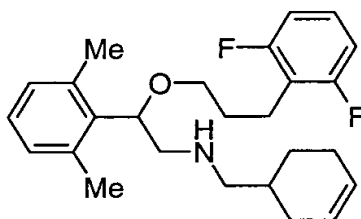
**Beispiel 11: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-bis-(1-cyclohexen-4-yl-methyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 2; Öl; MS:  $m/z$  508  $[(M+H)^+]$ .

5

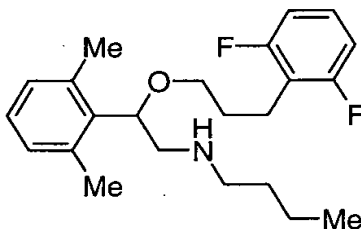
**Beispiel 12: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(1-cyclohexen-4-yl-methyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  414  $[(M+H)^+]$ .

10

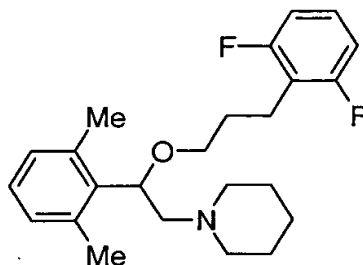
**Beispiel 13: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-n-butyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  376  $[(M+H)^+]$ .

15

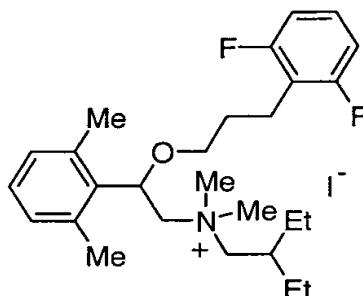
**Beispiel 14: 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-thyl]-piperidin**



Herstellung analog Beispiel 6; Schmp.(Hydrochlorid):  $>200^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $m/z$  388  $[(M+H)^+]$ .

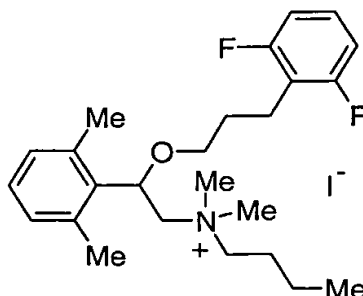
- 5 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

10 **Beispiel 15: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(1-cyclohexen-4-yl-methyl)-dimethyl-ammoniumiodid**



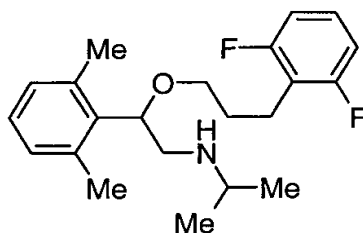
Herstellung analog Beispiel 5 ausgehend von Beispiel 12; Schmp.:  $105^{\circ}\text{C}$ ; MS:  $m/z$  432  $[(M+H)^+]$ .

15 **Beispiel 16: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-n-butyl-dimethyl-ammoniumiodid**



Herstellung analog Beispiel 5 ausgehend von Beispiel 13; MS:  $m/z$  404  $[(M+H)^+]$ .

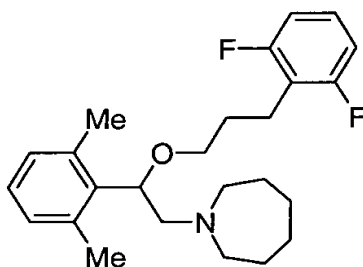
**Beispiel 17: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-isopropyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  362  $[(M+H)^+]$ .

5

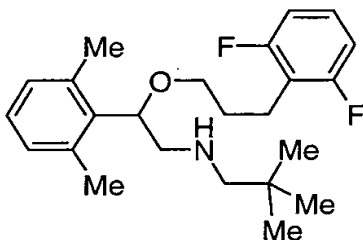
**Beispiel 18: 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-azepan**



Herstellung analog Beispiel 6; Öl; MS:  $m/z$  402  $[(M+H)^+]$ .

10

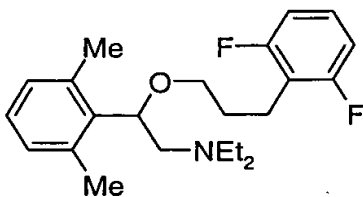
**Beispiel 19: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-neo-pentyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  390  $[(M+H)^+]$ .

15

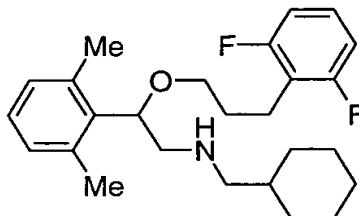
**Beispiel 20: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-diethyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 2; Öl; MS:  $m/z$  376  $[(M+H)^+]$ .

20

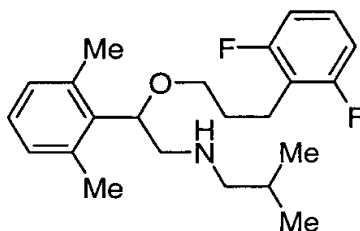
**Beispiel 21: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-cyclohexylmethyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Schmp.(Hydrochlorid): 187°C; MS: m/z 416 [(M+H)<sup>+</sup>].

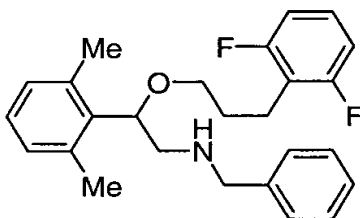
- 5 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

**Beispiel 22: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-isobutyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS: m/z 376 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Beispiel 23: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-benzyl-amin**

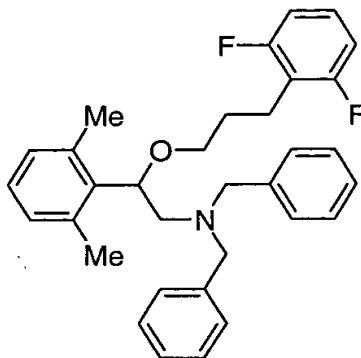


Herstellung analog Beispiel 3; Schmp.(Hydrochlorid): 176°C; MS: m/z 410 [(M+H)<sup>+</sup>].

- 20 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.



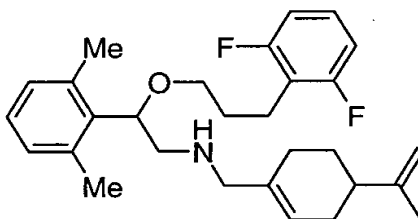
**Beispiel 24: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-thyl]-bis(benzyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 2; Schmp. (Hydrochlorid): 108°C; MS: m/z 500 [(M+H)<sup>+</sup>].

- 5 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

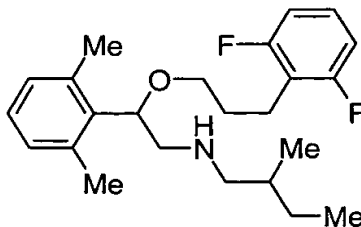
10 **Beispiel 25: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(4-isopropenyl-cyclohexen-1-yl-methyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Schmp. (Hydrochlorid): 155°C; MS: m/z 454 [(M+H)<sup>+</sup>].

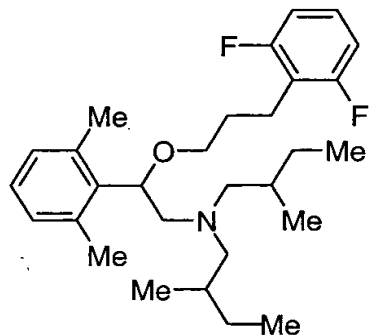
- 15 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

20 **Beispiel 26: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-methylbutyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS: m/z 390 [(M+H)<sup>+</sup>].

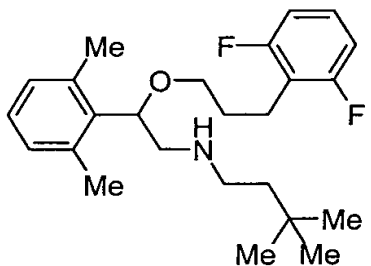
**Beispiel 27: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-bis-(2-methylbutyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 2; Öl; MS:  $m/z$  460  $[(M+H)^+]$ .

5

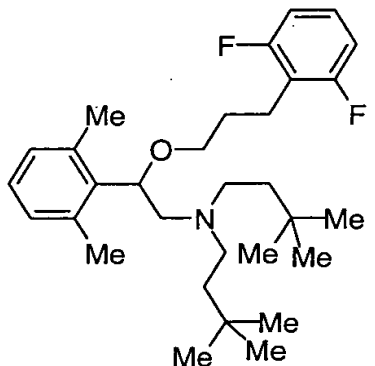
**Beispiel 28: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-neo-hexyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  404  $[(M+H)^+]$ .

10

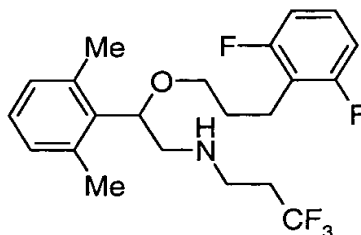
**Beispiel 29: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-bis-(neo-hexyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 2; Öl; MS:  $m/z$  488  $[(M+H)^+]$ .

15

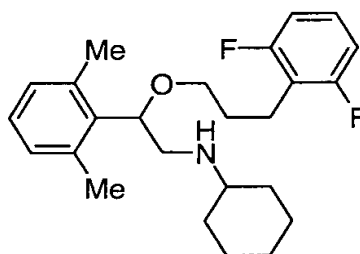
**Beispiel 30: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-(2-trifluormethyl-ethyl)-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  416  $[(M+H)^+]$ .

5

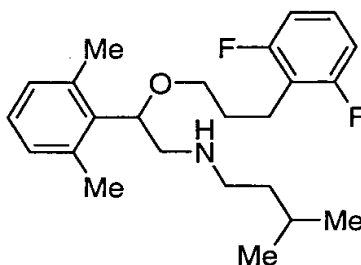
**Beispiel 31: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-cyclohexyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  402  $[(M+H)^+]$ .

10

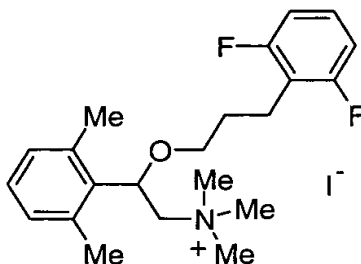
**Beispiel 32: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-isopentyl-amin**



Herstellung analog Beispiel 3; Öl; MS:  $m/z$  390  $[(M+H)^+]$ .

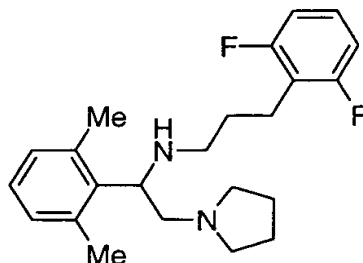
15

**Beispiel 33: [2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-trimethyl-ammoniumiodid**



Herstellung analog Beispiel 5 ausgehend von Beispiel 1; Schmp.: 190°C.

**Beispiel 34: [3-(2,6-Difluorphenyl)-propyl]-[1-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-amin**



5

**34.1: 3-(2,6-Difluorphenyl)-propylamin (entspricht Verbindung der Formel 18):**

3,20 g (13,6 mmol) 2-(3-Brompropyl)-1,3-difluorbenzol (entspricht Beispiel 1.2.5) werden im Autoklaven 20 h bei 80°C mit einer Lösung von 5 g Ammoniak in 30 ml THF umgesetzt. Anschließend wird eingengt und der Rückstand flash-  
10 chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 1,01 g, MS: m/z 172 [(M+H)<sup>+</sup>].

**34.2: 1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethanol (entspricht Verbindung der Formel 16):**

*Verfahren nach Stufe (vii):*

15 Zu einer Lösung von 500 mg (3,00 mmol) 2-Amino-1-(2,6-dimethylphenyl)-ethanol (Beispiel 1.3) in 30 ml Acetonitril gibt man 647 mg (3,00 mmol) 1,4-Dibrombutan, 1,0 g Kaliumcarbonat und 250 mg Kaliumiodid. Man kocht 3 h unter Rückfluss. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert, engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Flash-  
20 Chromatographie (Dichlormethan/Ethanol 90:10). Ausbeute 360 mg, Schmp.: 126°C, MS: m/z 220 [(M+H)<sup>+</sup>].

**34.3: Methansulfonsäure-1-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (entspricht Verbindung der Formel 17):**

25 *Verfahren nach Stufe (xiv):*

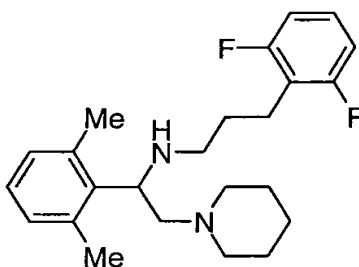
219 mg (1,00 mmol) 1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethanol (Beispiel 34.2) werden in 3 ml Dichlormethan gelöst und mit 250 µl (1,80 mmol) Triethylamin und 105 µl (1,30 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 14 h bei Raumtemperatur, gibt 2 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu,  
30 extrahiert mit Dichlormethan, trocknet und engt ein. Ausbeute: 192 mg braunes Öl.

**34.4: [3-(2,6-Difluorphenyl)-propyl]-[1-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-amin:**

*Verfahren nach Stufe (xv):*

Zu einer Lösung von 190 mg (0,63 mmol) Methansulfonsäure-1-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (Beispiel 34.3) in 2 ml Acetonitril gibt man 140 mg (0,81 mmol) 3-(2,6-Difluorphenyl)-propylamin (Beispiel 34.1) und 2 ml Diisopropylethylamin. Man rührt 6 h bei 80°C, engt ein und reinigt den Rückstand flash-chromatographisch. Ausbeute: 13 mg gelbes Öl, MS: m/z 373 [(M+H)<sup>+</sup>].

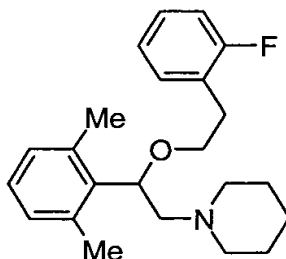
**10 Beispiel 35: [3-(2,6-Difluorphenyl)-propyl]-[1-(2,6-dimethyl-phenyl)-2-piperidin-1-yl-ethyl]-amin**



Herstellung analog Beispiel 34; Schmp.(Hydrochlorid): 145°C, MS: m/z 387 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Zur Darstellung des Hydrochlorids der Titelverbindung wird die freie Base in wenig Ether aufgenommen und tropfenweise solange mit etherischer Salzsäure versetzt, bis die Fällung vollständig ist. Anschließend wird vom Lösemittel abgetrennt, vorsichtig mit Ether nachgewaschen und getrocknet.

**20 Beispiel 36: 1-[2-[2-(2-Fluorphenyl)-ethoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**



**36.1: 2,6-Dimethyl- $\alpha$ -brom-acetophenon (entspricht Verbindung der Formel 13):**

*Verfahren nach Stufe (x):*

25 23.3 g (0.15 mol) 2,6-Dimethylacetophenon, hergestellt gemäß Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 61 539, 544 (1942), werden in 250 ml absolutem Ether gelöst, innerhalb ca. 30 Minuten mit 7.5 ml (0.15 mol) Brom zur Reaktion gebracht und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die etherische Lösung wird 2 x mit ca. 100 ml

Wasser gewaschen, bis zum Erreichen von pH 6 mit  $\text{NaHCO}_3$  versetzt und getrocknet. Die etherische Lösung wird direkt weiter umgesetzt.

36.2:  $\alpha$ -N-Piperidino-2,6-dimethyl-acetophenon (entspricht Verbindung der Formel

5 14):

*Verfahren nach Stufe (xi):*

Zu einer Lösung von 30 ml (0.3 mol) Piperidin in 50 ml absolutem Ether wird die etherische Lösung nach Beispiel 36.1 zugetropft und noch weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und  
10 von der Etherphase das Solvens entfernt. Der Rückstand wird sofort reduziert.

36.3: 1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-piperidinoethanol (entspricht Verbindung der Formel

15):

*Verfahren nach Stufe (xii):*

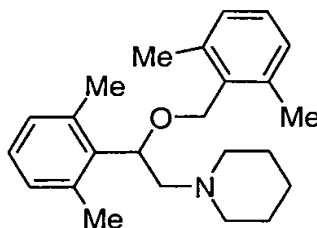
15 Das Rohprodukt gemäß Beispiel 36.2 wird in 300 ml Isopropanol aufgenommen, mit 2.3 g (0.06 mol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt, 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt, zur Vervollständigung der Reaktion nochmals mit der gleichen Menge  $\text{NaBH}_4$  versetzt und weitere 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Solvens abgezogen, der Rückstand von ca. 30 g zwischen Wasser und Methylenchlorid  
20 verteilt und die organische Phase nach dem Trocknen eingedampft. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Laufmittel Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) bis (90 : 10) erhält man 15.1 g der Verbindung c) als helles Öl.  
Alternativ gelingt die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in THF bevorzugt bei  $-60^\circ\text{C}$ ; auf die chromatographische Reinigung kann hierbei verzichtet werden.

25

36.4: 1-[2-[2-(2-Fluorphenyl)-ethoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin:

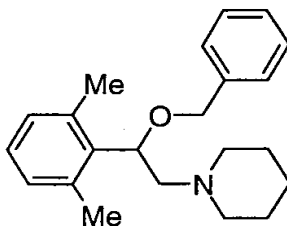
*Verfahren nach Stufe (xiii):*

2.3 g (0.01 mol) des Ethanolamins nach Beispiel 36.3 und 0.6 g (0.01 mol) fein gepulvertes KOH werden 15 Minuten in DMSO gerührt, anschließend mit 1.2 g (0.01  
30 mol) 2-Fluorphenylacetylen 4 Stunden bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt, mit Wasser versetzt und extraktiv mit Methylenchlorid aufgearbeitet. Nach dem Abziehen des Solvens wird der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) als Eluens flash-chromatographiert. Die so erhaltene Hauptfraktion von 2.5 g wird in 30 ml Methanol bei Raumtemperatur mit 0.5 g  $\text{Pd/BaSO}_4$  als Katalysator bei 5 bar hydriert. Das  
35 Solvens wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan (25 : 75) flash-chromatographiert. Die saubere Fraktion wird mit der berechneten Menge Fumarsäure versetzt. Es erfolgt keine Salzbildung mit Fumarsäure, man erhält nach dem Abziehen des Solvens die Titelverbindung als amorphe Verbindung.

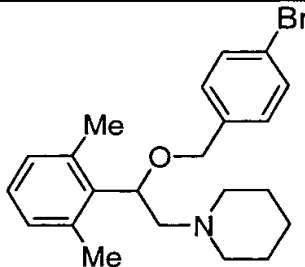
**Beispiel 37: 1-[2-(2,6-Dimethylbenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

*Verfahren nach Stufe (xiii):*

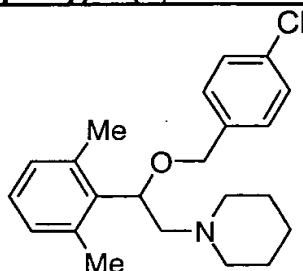
- 1.5 g (0.006 mol) des Ethanolamins nach Beispiel 36.3 werden in 30 ml absolutem THF gelöst, mit 0.9 g (0.0077 mol) Kaliumtertiärbutoxy versetzt und 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 1.5 g (0.0077 mol) 2,6-Dimethylbenzylbromid wird das Reaktionsgemisch weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Solvens abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird nach dem Waschen und Trocknen eingedampft und der ölige Rückstand von 2.2 g mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel und Essigester/Cyclohexan (25 : 75) als Eluens aufgereinigt. Das erhaltene Öl wird in das Hydrochlorid überführt (Schmp. 185 – 186 °C).

**Beispiel 38: 1-[2-Benzoyloxy-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

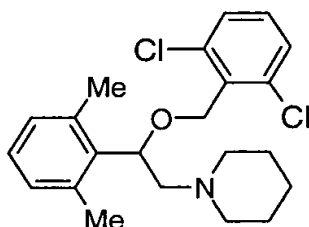
Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 197-199°C;

**Beispiel 39: 1-[2-(4-Brombenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

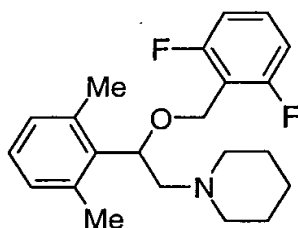
Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 152-154°C;

**Beispiel 40: 1-[2-(4-Chlorbenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

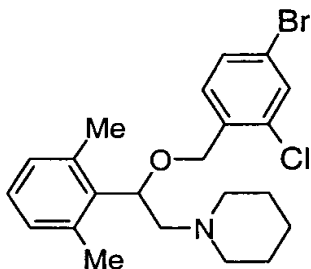
Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 134-135°C;

**5 Beispiel 41: 1-[2-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 225-227°C;

**Beispiel 42: 1-[2-(2,6-Difluorbenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

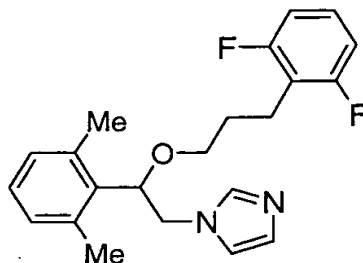
Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 183-185°C;

**Beispiel 43: 1-[2-(2-Chlor-4-brombenzyloxy)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-piperidin**

Herstellung analog Beispiel 37; Schmp.(Hydrochlorid): 222-224°C;



**Beispiel 44: 1-[2-[3-(2,6-Difluorphenyl)-propoxy]-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethyl]-imidaz I**



Herstellung analog Beispiel 37 unter Verwendung von Natriumhydrid als Hilfsbase;

5 Schmp.(Hydrochlorid): 184-185°C;

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, intrathecal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden und liegen hierbei als aktive

10 Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder

15 dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur

20 Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Im folgenden sind einige Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen mit dem

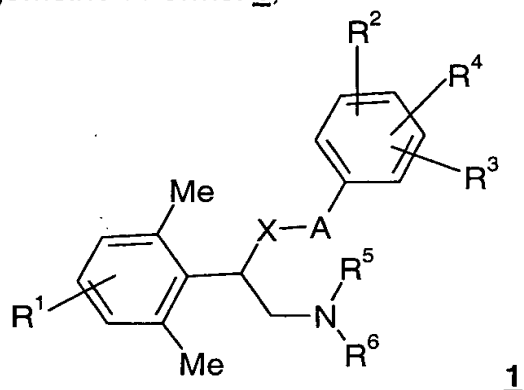
25 Wirkstoff angegeben:

**Tabletten:**

Wirkstoff gemäß allgemeiner Formel <b>1</b> oder <b>1-Y</b>	20 mg
30 Magnesiumstearat	1 mg
Laktose	190 mg

# Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1,



1

5 worin

R¹ Wasserstoff, Hydroxy, CF₃, NO₂, CN, Halogen, C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkoxy;

R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, NO₂, CN, C₁-C₈-Alkyloxy, CF₃ oder Halogen;

10 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₃-C₈-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkylen, C₅-C₈-Cycloalkenyl, C₅-C₈-Cycloalkenyl-C₁-C₆-alkylen, C₆-C₁₀-Aryl und C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₆-alkylen, der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Halogen, C₁-C₆-Alkyloxy, -NH₂, -NH(C₁-C₄-Alkyl), -N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Hydroxy, =O, -COOH, -CO-OC₁-C₄-alkyl, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-Alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂ und CF₃ substituiert sein kann, oder

15

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen Rest ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy, =O,

25

-COOH, -CO-OC₁-C₄-alkyl, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-Alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂, Halogen und Benzyl substituiert sein kann;

X Sauerstoff, -NH- oder -N(C₁-C₄-Alkyl)-;

A ein Rest ausgewählt aus C₁-C₆-Alkylen, C₂-C₆-Alkenylen und C₃-C₆-Alkynylen, der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus Halogen, =O und Hydroxy substituiert sein kann, bedeuten.

30

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin

- $R^1$  Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Methoxy;  
 $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyloxy,  
 5  $CF_3$  oder Halogen;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus  
 der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl,  
 $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkenyl,  
 $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Phenyl und Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  
 10 der gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl, Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, Hydroxy,  
 $-CONH_2$ ,  $=O$  und  $CF_3$  substituiert sein kann  
 oder  
 $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder  
 15 ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus, der  
 gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus  
 Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff enthält und gegebenenfalls ein-,  
 zwei- oder dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxy oder  $-CONH_2$   
 substituiert sein kann;  
 20 X Sauerstoff,  $-NH-$  oder  $-N(C_1-C_4-Alkyl)-$ ;  
 A  $C_1$ - $C_5$ -Alkylen,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylen oder  $C_3$ - $C_4$ -Alkinylen, bedeuten

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

- 25  $R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $CF_3$ ;  
 $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Halogen;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $CF_3$ - $C_1$ - $C_6$ -Alkylen,  
 $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Alkynyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  
 $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Cyclohexenyl,  
 30 Cyclohexenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen, Propenyl-cyclohexenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen,  
 Phenyl, Phenyl- $C_1$ - $C_6$ -alkylen  
 oder  
 $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder  
 ungesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus, der  
 35 gegebenenfalls ein weiteres Stickstoffatom enthält und  
 gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Hydroxy  
 oder  $-CONH_2$  substituiert sein kann;  
 X Sauerstoff oder  $-NH-$ ;  
 A  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  bedeuten.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1,2 oder 3, worin

	R <sup>1</sup>	Wasserstoff;
	R <sup>2</sup> und R <sup>3</sup>	unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;
5	R <sup>4</sup>	Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom;
	R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	unabhängig voneinander Wasserstoff, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, CF <sub>3</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -Alkenyl, C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, Cyclohexyl, C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -alkylen, Cyclohexenyl, Cyclohexenyl-C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -alkylen,
10		oder R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, 1.2.3.6-Tetrahydropyridin und Azepan;
	X	Sauerstoff oder -NH-;
15	A	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - oder -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - bedeuten.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin

	R <sup>1</sup>	Wasserstoff;
20	R <sup>2</sup> und R <sup>3</sup>	unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;
	R <sup>4</sup>	Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom;
	R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Propyl, Butyl, Hexyl, Cyclopropylmethyl oder Cyclohexenmethyl, oder R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Heterocyclus ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, 1.2.3.6-Tetrahydropyridin und Azepan;
25	X	Sauerstoff oder -NH-;
	A	-CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - oder -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - bedeuten.

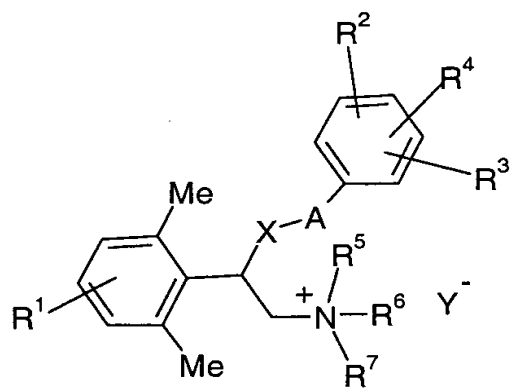
6) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

- $R^1$  Wasserstoff;  
 $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor;  
 5  $R^4$  Wasserstoff;  
 $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Butyl, Hexyl oder Cyclohexenmethyl, oder  
 $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom Piperidin und 1.2.3.6-Tetrahydropyridin;  
 10 X Sauerstoff oder -NH-;  
 A  $-CH_2-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  bedeuten.

7) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, in denen  $R^2$  und  $R^3$  in ortho-Position angeordnet sind.

8) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

9) Quartäre Ammoniumverbindungen der Formel 1-Y



1-Y

25 worin die Reste A, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutungen haben können,  $R^5$  und  $R^6$  die die in den Ansprüchen 1 bis 7 genannten Bedeutungen, aber nicht Wasserstoff, haben können,  $R^7$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bedeutet und Y für ein Halogenid steht.

30 10) Verbindungen der allgemeinen Formel 1-Y nach Anspruch 9, in denen  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, in denen  $R^2$  und  $R^3$  in ortho-Position angeordnet sind.

11) Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

- 5 12) Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Infusionslösung formuliert ist.

13) Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Arzneimittel.

10

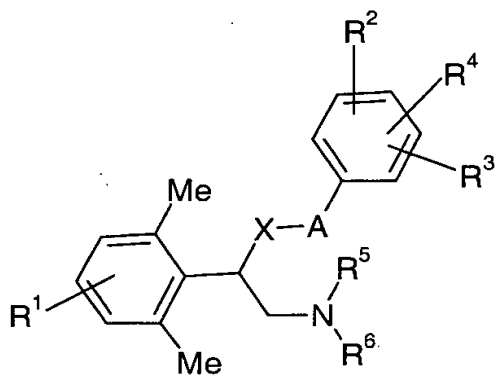
14) Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung von durch Übererregung bedingten Funktionsstörungen.

- 15 15) Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung von Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnschlämien, Schmerzen sowie neurodegenerative Erkrankungen verschiedener Genese.

- 20 16) Verwendung nach Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung von Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie,  
25 Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischem Schmerz, neuropathischer Schmerz sowie Lokalanästhesie.

# Zusammenfassung

Die vorliegende Patentanmeldung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel 1,



5 worin die Reste A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in der Beschreibung und die in den Ansprüchen genannte Bedeutung haben können, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.



Creation date: 12-18-2003  
Indexing Officer: MKAHSAY - MULU KAHSAY  
Team: OIPEBackFileIndexing  
Dossier: 09912163

Legal Date: 09-27-2001

No.	Doccode	Number of pages
1	LET.	2

Total number of pages: 2

Remarks:

Order of re-scan issued on .....